

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2000-202003

(43)Date of publication of application : 25.07.2000

(51)Int.Cl.

A61J 3/07

A61K 9/48

A61K 47/36

(21)Application number : 11-011665

(71)Applicant : SHIONOGI QUALICAPS KK

(22)Date of filing : 20.01.1999

(72)Inventor : OSADA TOSHIHARU
NISHI KUNIO

(54) RIGID CAPSULE, AND ITS MANUFACTURE

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To easily manufacture a capsule without requiring a strict temperature control by forming the rigid capsule of a gel of polysaccharide selected from pullulan, hemicellulose, cornstarch, carboxymethyl cellulose and its water-soluble salt.

SOLUTION: This rigid capsule is formed of a gel of polysaccharide selected from pullulan, hemicellulose, cornstarch, carboxymethyl cellulose and its water-soluble salt. Then, in the rigid capsule, a filler article containing polyethylene glycol #200-#600, is filled. In this case, a pin for capsule forming is dipped in a capsule preparation liquid containing the polysaccharide selected from pullulan, hemicellulose, cornstarch, carboxymethyl cellulose and its water-soluble salt, and a gelling agent of the polysaccharide, and then, the pin is pulled up, and the capsule preparation liquid adhered to the pin is gelatinized and dried, and thus, the rigid capsule is manufactured.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination] 25.02.2002

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's
decision of rejection]

[Date of requesting appeal against
examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号
特開2000-202003
(P2000-202003A)

(43)公開日 平成12年7月25日(2000.7.25)

(51)Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テマコード(参考)
A 6 1 J 3/07		A 6 1 J 3/07	F 4 C 0 7 6 D
A 6 1 K 9/48 47/36		A 6 1 K 9/48 47/36	

審査請求 未請求 請求項の数4 O L (全 5 頁)

(21)出願番号	特願平11-11665	(71)出願人	000228110 シオノギクオリカプス株式会社 奈良県大和郡山市池沢町321-5
(22)出願日	平成11年1月20日(1999.1.20)	(72)発明者	長田 俊治 兵庫県芦屋市浜風町6-11-4
		(72)発明者	西 邦夫 奈良県桜井市大字芝435の51番地
		(74)代理人	100079304 弁理士 小島 隆司 (外1名)
		Fターム(参考)	4C076 AA54 EE23 EE30 EE32 EE38 EE58 FF15 FF35 GG01

(54)【発明の名称】 硬質カプセル及びその製造方法

(57)【要約】

【解決手段】 プルラン、ヘミセルロース、コーンスターチ、並びにカルボキシメチルセルロース及びその水溶性塩から選ばれる1種又は2種以上の多糖類のゲルからなることを特徴とする硬質カプセル。

【効果】 本発明によれば、厳密な温度コントロール等の必要なく簡単に非ゼラチンカプセルを製造でき、得られたカプセルはポリエチレングリコール#200～#600の充填が可能なるものである。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 プルラン、ヘミセルロース、コーンスターチ、並びにカルボキシメチルセルロース及びその水溶性塩から選ばれる1種又は2種以上の多糖類のゲルからなることを特徴とする硬質カプセル。

【請求項2】 ポリエチレングリコール#200～#600を含む充填物を充填した請求項1記載の硬質カプセル。

【請求項3】 プルラン、ヘミセルロース、コーンスターチ、並びにカルボキシメチルセルロース及びその水溶性塩から選ばれる1種又は2種以上の多糖類と、該多糖類のゲル化剤とを含むカプセル調製液にカプセル形成用ピンを浸漬し、次いで該ピンを引き上げて、該ピンに付着したカプセル調製液をゲル化、乾燥することを特徴とする硬質カプセルの製造方法。

【請求項4】 カプセル調製液がプルランと、そのゲル化剤としてキサンタンガム及び／又はローカストビーンガムとを含むものである請求項3記載の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は、医薬品、医薬部外品、食品等に用いられる非ゼラチン硬質カプセルに関する。

【0002】

【従来の技術及び発明が解決しようとする課題】 従来、医薬品、医薬部外品、食品等に使用される硬質カプセルとしては、主にゼラチン硬質カプセルが用いられているが、最近においては、非ゼラチン硬質カプセルが要望されている。

【0003】 非ゼラチン硬質カプセルとしては、従来、ヒドロキシプロピルメチルセルロース等の水溶性セルロース誘導体を基剤とする硬質カプセルが知られている（特開平3-279325号公報）。

【0004】 しかし、この硬質カプセルは、アルキル基、ヒドロキシアルキル基で置換されたセルロースエーテルを基剤とするものであるが、この種のセルロース誘導体は、低温の水には溶解するが、高温では溶解せず、またこれらセルロース誘導体の溶解／分散液の粘度は温度の影響を受けやすく、高温で水に分散させたセルロース誘導体の溶液の温度を徐々に下げると、50℃付近で急激に粘度が上昇する。

【0005】 従って、上記セルロース誘導体を用いて硬質カプセルを製造する場合、厳密なカプセル調製液の温度コントロールが必要である。

【0006】 また、上記セルロース誘導体で成型された硬質カプセルは、この中にポリエチレングリコール#200～#600（PEG#200～#600）を充填すると、カプセル表面にポリエチレングリコールがしみ出すことが観察されている。一方、周知の通り、近年、液状物用カプセル充填機と同封緘機の開発によって、硬質

カプセルへ液状薬物を充填したカプセル剤も実用化されている。ところで、常温で液状のポリエチレングリコール（PEG#200～#600）は、難溶薬物に対して優れた溶解作用を有し、賦形剤として好適に使用されるものであるが、上記セルロース誘導体で成型された硬質カプセルは、このPEG#200～#600を充填すると、カプセル皮膜表面にPEGがしみ出すことが観察されている。このため、ポリエチレングリコール#200～#600を含む内容物を上記セルロース誘導体の硬質カプセルに充填し難い。

【0007】 本発明は、上記事情に鑑みなされたもので、ポリエチレングリコール#200～#600を充填してもしみ出しがなく、しかも厳密な温度コントロールを要することなく容易にカプセル製造が可能な非ゼラチン硬質カプセル及びその製造方法を提供することを目的とする。

【0008】

【課題を解決するための手段及び発明の実施の形態】 本発明者は、上記目的を達成するため鋭意検討を行った結果、プルラン、ヘミセルロース、コーンスターチ、又はカルボキシメチルセルロースもしくはその水溶性塩を基剤として硬質カプセルを製造することが有効であることを知見した。即ち、プルラン、ヘミセルロース、コーンスターチ、カルボキシメチルセルロースもしくはその水溶性塩は、良好な皮膜を形成することが知られており、例えば、プルランの水溶液を板状の物質又は球形の物質などにコーティングし、乾燥させると皮膜が形成される。しかし、これらの溶解液でもって、いわゆるディッピング法でカプセルを製造しようとする場合、乾燥前に上記高分子の液がピンを垂れ落ち、皮膜の均質性が得られず、良好なカプセルの成型ができない。ところが、上記高分子の水溶液に対し、ゲル化剤として温度変化でゲル化しやすい物質を配合して、ピン上で上記高分子の液をゲル化させることで、良好にカプセル製造ができることを知見した。また、上記高分子のゲルによって形成された硬質カプセルにポリエチレングリコール#200～#600を充填してもしみ出しが生じることがないことを知見したものである。

【0009】 従って、本発明は、プルラン、ヘミセルロース、コーンスターチ、並びにカルボキシメチルセルロース及びその水溶性塩から選ばれる1種又は2種以上の多糖類のゲルからなることを特徴とする硬質カプセルを提供する。この場合、この硬質カプセルは、ポリエチレングリコール#200～#600を含む充填物が有効に充填される。

【0010】 また、本発明は、プルラン、ヘミセルロース、コーンスターチ、並びにカルボキシメチルセルロース及びその水溶性塩から選ばれる1種又は2種以上の多糖類と、該多糖類のゲル化剤とを含むカプセル調製液にカプセル形成用ピンを浸漬し、次いで該ピンを引き上げ

て、該ピンに付着したカプセル調製液をゲル化、乾燥することを特徴とする硬質カプセルの製造方法を提供する。

【0011】上記多糖類は、幅広い温度の水溶液に溶解するため、先のセルロース誘導体とは温度と粘度の関係が異なり、通常の温度範囲では先のセルロースほど急激な粘度変化は生じない。しかし、これらの高分子の水溶液にゲル化剤を添加することにより、ピンに付着した高分子が冷却されると急激にゲル化するため、カプセルが容易に成型可能なものであり、本発明者は、上述したように、種々の高分子に関してカプセルの成型性及びポリエチレングリコール#200～#600の充填性について検討した結果、プルラン、ヘミセルロース、コーンスターチ、カルボキシメチルセルロース又はその水溶性塩に温度変化でゲル化しやすい物質を加えることにより、カプセルの成型性が向上し、更にポリエチレングリコール#200～#600の充填が可能であることを見出したものである。

【0012】以下、本発明につき更に詳しく説明すると、本発明の非ゼラチン硬質カプセルは、基剤として、プルラン、ヘミセルロース、コーンスターチ、並びにカルボキシメチルセルロース及びそのナトリウム塩等のアルカリ金属塩などの水溶性塩から選ばれる1種又は2種以上の多糖類を用いたもので、この多糖類をゲル化剤でゲル化することによって得られたものである。

【0013】プルランは、デンプンを原料とし、黒酵母の1種である *Aureobasidium Pullulans* を培養して得られたマルトトリオースを単位とする α -1, 6結合した天然多糖類で、食品、医薬品、化粧品等の添加物として古くから知られており、プルランとしては、市販品を用いることができる。一方、ヘミセルロースとしては、不二製油株式会社で製造されている大豆類から作られた「ヘミロース」が好適であり、また、コーンスターチ及びカルボキシメチルセルロースについては、通常、医薬品又は健康食品等の結合剤などに使用されるものであれば特に限定されない。

【0014】本発明の上記多糖類を基剤とする硬質カプセルの製造方法につき更に詳述すると、上記多糖類とゲル化剤とを溶解したカプセル調製液にカプセル形成用ピンを浸漬し、これを引き上げて、このピン上でピンに付着したカプセル調製液をゲル化、乾燥するものである。

【0015】ここで、上記カプセル調製液中の多糖類の濃度は5～30%（重量%、以下同じ）、特に10～20%とすることが好ましい。

【0016】また、ゲル化剤としては、温度変化によりゲル化しやすい物質が好ましく、具体的には、キサンタンガム、ローカストビーンガム、ジェランガム、カラギーナン、タマリンド種子多糖、ペクチン、カードラン、ゼラチン、ファーセララン、寒天などが挙げられ、更にこれらの物質を2種以上混合して用いることもできる。

【0017】中でも、プルランにとっては、キサンタンガム／ローカストビーンガム、ジェランガム、カラギーナンが適している。特に、ジェランガムを用いることにより溶解の速いカプセルを得ることができる。上記ゲル化剤の濃度は、カプセル調製液中0.01～10%、特に0.1～1.0%とすることが好ましい。

【0018】なお、ゲル化剤としてカップカラギーナンを用いる場合は、ゲル化補助剤として、カリウムイオン、アンモニウムイオン、カルシウムイオンを与える水溶性化合物、例えば塩化カリウム、塩化アンモニウム、酢酸アンモニウム、塩化カルシウム等を用いることができ、イオターカラギーナンを用いる場合は、塩化カルシウム等のカルシウムイオンを与える水溶性化合物を使用することができる。

【0019】また、ゲル化剤としてジェランガムを用いる場合には、ゲル化補助剤として、ナトリウムイオン、カリウムイオン、カルシウムイオン、マグネシウムイオンを与える水溶性化合物、例えば塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化カルシウム、硫酸マグネシウム等を用いることができ、更に有機酸及びその水溶性塩、例えばクエン酸又はクエン酸ナトリウムを使用することができる。

【0020】上記ゲル化補助剤を用いる場合、ゲル化補助剤は、カプセル調製液中0.05～0.6%、特に0.06～0.2%の使用が好ましい。

【0021】なお、本発明においては、色素、顔料などの硬質カプセルに通常使用される添加剤を適量添加してもよい。

【0022】本発明においては、水に上記多糖類、ゲル化剤、及びその他の所望成分を溶解してカプセル調製液を得るが、水への成分の溶解順序に特に制限はなく、多糖類を先に溶解しても、ゲル化剤を溶解してもよい。溶解温度も特に制限されないが、40～100℃、より好ましくは50～95℃とすることが推奨される。

【0023】カプセル形成用ピンを浸漬する温度も適宜選定されるが、30～80℃、特に40～60℃とすることが好ましい。

【0024】なお、このピン浸漬時におけるカプセル調製液の粘度は、100～10,000mPa・s、特に1,000～8,000mPa・sであることが好ましい。

【0025】ピンを引き上げた後のゲル化は、放冷することによって行うことが好ましいが、ゲル化後に40～80℃に加熱乾燥してもよい。

【0026】以上のようにして得られる本発明の硬質カプセルは、上記多糖類を基剤とするが、特に下記組成であることが好ましい。

多糖類：70%以上、より好ましくは80%以上、
ゲル化剤：0.01～30%、より好ましくは0.1～10%、

ゲル化補助剤：0～30%、より好ましくは5%以下、
水分：1～20%、より好ましくは5～15%、
合計 100%

【0027】本発明によるカプセルは、医薬品又は食品をはじめとして、動物又は植物用の薬品や肥料などに適用可能である。特に医薬品としては、経口投与される薬剤用、吸入剤用の容器、又は坐剤などとしても適用可能である。更に、入れ歯、眼鏡、コンタクトレンズなどの消毒・洗浄などを目的とするいわゆる医薬部外品としても適用可能である。

【0028】この場合、本発明のカプセルは、ポリエチレングリコール#200～#600を充填してもしみが無いため、ポリエチレングリコール#200～#600を含む各種充填物を充填するのに有効である。

【0029】本発明のカプセルに充填可能な他の成分としては、一般的に知られている粉末、顆粒及び錠剤以外に、アルコール/多価アルコール類として、ステアリルアルコール、セタノール、ポリエチレングリコール又はそのエステル体が挙げられ、油脂類としてはゴマ油、大豆油、落花生油、コーン油、硬化油、パラフィン油、サラシツロウなど、その他、クエン酸トリエチル、トリアセチン、ステアリン酸、パルミチン酸、ミリスチン酸などの脂肪酸及びその誘導体、例えばトリグリセライドなども挙げることができ、液体、半固形物質の充填に適したものである。

【0030】

【実施例】以下、実施例により本発明を具体的に説明するが、本発明は下記の実施例に制限されるものではない。

【0031】【実施例1】キサントガム0.3gとローカストビーンガム0.3gとにエチルアルコール1gを加え、その後、水170gで分散させた。これを70℃に加温し、プルラン30gを溶解させた。これを60℃に保温し、カプセル形成用ピンを投入後、取り出し、乾燥させてカプセルを作製した。

【0032】得られたカプセルについて、日本薬局方規定の溶状試験法に準じ、37±2℃に加温した精製水50mlを用いた溶状試験を行った（供試カプセル数3個）。その結果、溶解時間は9.19±0.39分であ

った。

【0033】【実施例2】ジェランガム1gを約90℃の水168gに溶解させた。これにクエン酸ナトリウム1gとプルラン30gを溶解させた。これを55℃に保温し、カプセル形成用ピンを投入後、取り出し、乾燥させてカプセルを作製した。実施例1と同様に溶状試験を行った結果は、6.41±0.63分であった。

【0034】【実施例3】カラギーナン0.2gと塩化アンモニウム0.4gを約70℃の水170gに溶解させた。これにプルラン30gを溶解させた。これを52℃に保温し、カプセル形成用ピンを投入後、取り出し、乾燥させてカプセルを作製した。実施例1と同様に溶状試験を行った結果は、8.17±0.41分であった。

【0035】【実施例4】コーンスターチ20gを95℃の水179gに溶解させた。これを50℃に冷却し、カラギーナン0.4gと塩化カリウム0.4gを溶解させた。これを引き続き50℃に保温し、カプセル形成用ピンを投入後、取り出し、乾燥させてカプセルを作製した。

【0036】【実施例5】ヘミロース20gを80℃の水179gに溶解させた。これを50℃に冷却し、カラギーナン0.4gと塩化カリウム0.4gを溶解させた。これを引き続き50℃に保温し、カプセル形成用ピンを投入後、取り出し、乾燥させてカプセルを作製した。実施例1と同様に溶状試験を行った結果は、5.93±0.39分であった。

【0037】【実施例6】カルボキシメチルセルロースナトリウム5gを80℃の水194gに溶解させた。これを50℃に冷却し、カラギーナン0.4gと塩化カリウム0.4gを溶解させた。これを引き続き50℃に保温し、カプセル形成用ピンを投入後、取り出し、乾燥させてカプセルを作製した。実施例1と同様に溶状試験を行った結果は、9.20±0.78分であった。

【0038】【実験例】実施例1～6のカプセルについて、PEG#400を充填し、60℃で3日間保存した後、目視によるカプセルの外観検査を行い、表1のような結果を得た（供試カプセル数3個）。

【0039】

【表1】

カプセル	外観		
	試料1	試料2	試料3
実施例1	○	○	○
実施例2	○	○	○
実施例3	○	○	○
実施例4	○	○	○
実施例5	○	○	○
実施例6	○	○	○
対照カプセル*1	△	△	×
対照カプセル*2	×	×	×

*1：ゼラチンカプセル

50 *2：HPMCカプセル

○：変化なし
△：外観はほとんど変化しないが、強度が低下する
×：皮膜表面から PEG # 400 がにじみでる
【0040】

【手続補正書】

【提出日】平成 11 年 1 月 27 日（1999. 1. 27）

【手続補正 1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0003

【補正方法】変更

【発明の効果】本発明によれば、厳密な温度コントロール等の必要なく簡単に非ゼラチンカプセルを製造でき、得られたカプセルはポリエチレングリコール # 200 ~ # 600 の充填が可能なものである。

【補正内容】

【0003】非ゼラチン硬質カプセルとしては、従来、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）等の水溶性セルロース誘導体を基剤とする硬質カプセルが知られている（特開平 3-279325 号公報）。